



Facultad de Ciencias de la Educación

**Grado en Psicología.** Curso 2019/2020

# **EFICACIA Y SEGURIDAD DE KETAMINA Y ESKETAMINA EN DEPRESIÓN MAYOR**

**EFFICACY AND SAFETY OF KETAMINE AND ESKETAMINE IN MAYOR  
DEPRESSION**

Memoria del Trabajo Fin de Grado

(Modalidad 1: Trabajo de revisión y actualización teórica y/o metodológica)

Alumna: Sara Aparicio Alfaro

Tutora: Sonia Torres Sánchez

Cádiz, 2020.



### **Agradecimientos**

*A todas las personas que han aportado un granito de arena para que el cierre de esta etapa se haya hecho posible.*

*En primer lugar, a mi madre, por no dejar nunca de confiar en mí y por la que he llegado a ser la mujer que soy hoy.*

*A mi hermano, por saberme sacar una sonrisa hasta en los momentos más sombríos.*

*A mis amigas, las que me han dado la mano durante estos años y han sido un gran apoyo.*

*A todas esas personas que comenzaron siendo simples compañeros de clase, y hoy, son todo por lo que esta carrera ha merecido la pena.*

*Y por último, a mi tutora, Sonia.*

*Eternamente agradecida por todo tu tiempo y dedicación.*

*Trabajo de Fin de Grado*

*Universidad de Cádiz*

*Grado de Psicología*

*Curso Académico 2019/2020*

## **Índice**

Resumen.....	6
Abstract.....	7
1. Introducción.....	8
2. Justificación.....	15
3. Objetivos.....	16
4. Metodología.....	17
5. Resultados.....	19
5.1 Resultados generales de búsqueda.....	19
5.2 Resultados del objetivo 1.1.....	22
5.3 Resultados del objetivo 1.2.....	24
5.4 Resultados del objetivo 1.3.....	26
5.5 Resultados del objetivo 2.....	29
6. Discusión.....	32
7. Conclusiones.....	41
Referencias bibliográficas.....	42
Anexos.....	52
Anexo I.....	52
Anexo II .....	55

## **Resumen**

La depresión mayor es una enfermedad que afecta a más de 300 millones de personas y es la tercera causa de discapacidad en el mundo, convirtiéndose así, en un grave problema de salud pública. Además, más de dos tercios de la población que sufre depresión, considera el suicidio. Por tanto, existe la necesidad de buscar una estrategia terapéutica que sea capaz de remitir o mejorar el curso de esta enfermedad, superando las limitaciones que presentan las estrategias antidepresivas actuales. Se aborda, entonces, el interés creciente por un antagonista del receptor NMDA, ketamina, que parece conseguir un efecto antidepresivo rápido y eficaz, y por su enantiómero, S-ketamina. En el presente estudio se lleva a cabo una revisión bibliográfica que analiza y resume, de forma sistemática, la evidencia científica sobre la eficacia y seguridad del uso de ketamina o esketamina como tratamiento para la depresión mayor y, su efecto sobre la ideación suicida. De forma más específica, se analiza la eficacia sobre los síntomas depresivos y sobre la cognición suicida, la duración del efecto antidepresivo y reductor de la ideación suicida, y los posibles efectos adversos derivados del tratamiento. Encontramos que este fármaco es eficaz en pacientes con depresión mayor y depresión mayor resistente, reduciendo significativamente tanto la sintomatología depresiva como la ideación suicida con una tasa de respuesta media superior al 50%, y presentando efectos prolongados y efectos adversos leves y transitorios.

**Palabras claves:** ketamina, depresión mayor, depresión resistente al tratamiento, eficacia antidepresiva, ideación suicida.

## **Abstract**

Major depression is an illness that affects more than 300 million people and is the third largest cause of disability in the world, making it a serious public health problem. In addition, more than two thirds of the population suffering from depression considers suicide. Therefore, there is a need to search for a therapeutic strategy that is capable of remitting or improving the course of this disease, overcoming the limitations presented by current antidepressant strategies. This addresses the growing interest in a NMDA receptor antagonist, ketamine, which appears to achieve a rapid and effective antidepressant effect, and its enantiomer, S-ketamine. The present study carries out a literature review that systematically analyses and summarises the scientific evidence on the efficacy and safety of the use of ketamine or esketamine as a treatment for major depression and its effect on suicidal ideation. More specifically, it analyses the efficacy on depressive symptoms and on suicidal cognition, the duration of the antidepressant and reducing effect of suicidal ideation, and the possible adverse effects derived from the treatment. We found that this drug is effective in patients with major depression and resistant major depression, significantly reducing both depressive symptoms and suicidal ideation with an average response rate above 50%, and presenting prolonged effects and mild, transient adverse effects.

**Keywords:** ketamine, major depression, treatment-resistant depression, antidepressant efficacy, suicidal ideation

## 1. Introducción

La depresión mayor constituye en la actualidad un problema grave de salud pública. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la depresión como “trastorno mental frecuente, que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración”. Esta enfermedad, según la OMS, presenta una prevalencia del 4,4%, es la primera causa mundial en pérdida de años de salud por enfermedad y la tercera causa de discapacidad en el mundo, Europa y España (GBD Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018; World Health Organization, 2017).

Asimismo, la prevalencia de este trastorno es mayor en las mujeres frente a los hombres, siendo 5.1% y 3.6%, respectivamente (World Health Organization, 2017). Los criterios diagnósticos del trastorno de depresión mayor según el DSM-5 se detallan en la Tabla 1 (American Psychiatric Association, 2013).

---

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos para el Trastorno de depresión mayor, según el DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013)

---

A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es 1) estado de ánimo deprimido o 2) pérdida de interés o placer.

**Nota:** No incluir síntomas que se pueden atribuir claramente a otra afección médica.

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío, sin esperanza) o de la observación por aparte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso). (**Nota:** En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.)
  2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).
  3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días. (**Nota:** En los niños, considerar el fracaso para el aumento de peso esperado.)
-



- 
4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
  5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros; no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o de enlentecimiento).
  6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
  7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).
  8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).
  9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

B. Los síntomas causan un malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

**Nota:** Los Criterios A-C constituyen un episodio de depresión mayor.

**Nota:** Las respuestas a una pérdida significativa (p. ej., duelo, ruina económica, pérdidas debidas a una catástrofe natural, una enfermedad o discapacidad grave) pueden incluir el sentimiento de tristeza intensa, rumiación acerca de la pérdida, insomnio, pérdida del apetito y pérdida de peso que figuran en el Criterio A, y pueden simular un episodio depresivo.

Aunque estos síntomas pueden ser comprensibles o considerarse apropiados a la pérdida, también se debería pensar atentamente en la presencia de un episodio de depresión mayor además de la respuesta normal a una pérdida significativa. Esta decisión requiere inevitablemente el criterio clínico basado en la historia del individuo y en las normas culturales para la expresión del malestar en el contexto de la pérdida.

D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco.

---

Esta enfermedad suele presentar un curso crónico y una alta tendencia a recaídas (Montes, 2004). Se estima que las tres causas principales de carga de morbilidad en 2030 incluirán VIH/SIDA, trastornos depresivos unipolares, y cardiopatía isquémica (Mathers y Loncar, 2006). Asimismo, más del 66% de los pacientes que sufren depresión mayor consideran el suicidio, y el 10-15% lo cometen (Kaplan y Sadock, 2015). Por tanto, en base a

la gravedad y prevalencia de esta patología, resulta esencial la disponibilidad de un tratamiento lo más eficaz posible, con mínimos efectos adversos y con un pronóstico de remisión favorable.

En este sentido, la asistencia terapéutica que demandan las personas con depresión suele estar focalizada tanto en el reequilibrio o recuperación del estado de ánimo como en la modificación de patrones inadecuados de pensamiento característicos de estos pacientes, mediante aproximaciones farmacológicas y psicológicas adecuadas.

El tratamiento de la depresión abarca un amplio abanico de opciones a elegir y/o combinar, como es el tratamiento farmacológico, tratamiento psicológico, estimulación del nervio vago, estimulación magnética transcraneal, fototerapia, privación del sueño, etc. Todas estas opciones con el objetivo de recuperar las ganas y el deseo de vivir y normalizar el nivel de actividad, bienestar y satisfacción de estos pacientes (Caballo, Salazar y Carrobbles, 2014). La combinación de tratamiento farmacológico y psicoterapia ha evidenciado presentar mayores tasas de respuesta y de remisión que con ambas terapias por separado (Kaplan y Sadock, 2015), siendo una buena y frecuente elección para el tratamiento de la depresión. No obstante, en el presente estudio, se dirige el interés hacia el tratamiento farmacológico.

En este sentido, existen un amplio abanico de fármacos indicados para el tratamiento de esta patología, siendo los más frecuentes, los denominados antidepresivos monoaminérgicos; por ejemplo, los inhibidores de la enzima monoaminoxidasa (IMAO), que aumentan los niveles de monoaminas en la hendidura sináptica al inhibir la actividad de dicha enzima, o los antidepresivos tricíclicos, que aumentan los niveles de monoaminas al impedir su recaptación por la inhibición de los transportadores de estos neurotransmisores. Sin embargo, ambos tipos de antidepresivos, además de no ser selectivos, presentan numerosos

efectos secundarios, debido principalmente, en el caso de los IMAO al bloqueo de esta enzima en el hígado (evitar alimentos ricos en tiramina), o a la afinidad que presentan los antidepresivos tricíclicos por ciertos receptores postsinápticos, como los receptores colinérgicos o  $\alpha 1$ -adrenérgicos, lo que puede dar lugar a complicaciones perjudiciales para la salud de estos pacientes (Esteso, Bravo y Gutiérrez, 2004). De esta forma, se han desarrollado fármacos antidepresivos más específicos y seguros, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los antidepresivos duales, que comparten el mecanismo de acción con los antidepresivos tricíclicos, pero son selectivos para el transportador de serotonina y/o noradrenalina. De hecho, los ISRS son considerados el tratamiento de primera elección para estos pacientes, debido a su buena tolerabilidad y buen perfil de seguridad (National Institute for Clinical Excellence, 2004).

En la actualidad, la disponibilidad de una extensa diversidad de fármacos puede hacer pensar que las personas que sufren depresión tienen a su disposición una solución sencilla para conseguir la remisión parcial o total de la enfermedad. Sin embargo, a pesar de los antidepresivos que tenemos a nuestra disposición, estos presentan limitaciones que dificultan el tratamiento de este trastorno psiquiátrico. Así, la mayoría tardan entre 3-4 semanas en producir efectos terapéuticos significativos (Posternak y Zimmerman, 2005), y, además de este retraso en el inicio de la acción, estos fármacos presentan una eficacia limitada. Los datos obtenidos de ensayos clínicos indican que estos antidepresivos tienen tasas de respuesta y remisión del 60% y el 40%, respectivamente (Thase, Entsuah y Rudolph, 2001). Así, aproximadamente la mitad de las personas con depresión en tratamiento farmacológico requieren de un segundo ensayo, debido a que el tratamiento inicial es ineficaz o mal tolerado (Kaplan y Sadock, 2015). Por tanto, la eficacia limitada y el efecto retardado de los

antidepresivos monoaminérgicos pone de relieve la necesidad de buscar nuevos fármacos o estrategias alternativas para superar estas limitaciones. Varias son las estrategias farmacológicas que se han descrito para mejorar los resultados, como el aumento de dosis, cambio de compuesto antidepresivo, combinación de antidepresivos o estrategias de aumentación con otros compuestos, tales como antipsicóticos atípicos, litio, buspirona o pindolol (Perez-Caballero et al., 2019). Aún así, se estima que entre el 30 y 40% de los pacientes con depresión, principalmente depresión mayor, no responden de forma satisfactoria al tratamiento con estos antidepresivos (Frank et al., 1991; Ruiz y González, 2009).

Como consecuencia de estas limitaciones y falta de eficacia de los fármacos antidepresivos, se habla de depresión resistente al tratamiento o depresión refractaria. En la depresión resistente existe una respuesta inadecuada o insuficiente, a pesar de que se utiliza una adecuada estrategia farmacológica. En la Tabla 2 se indican los niveles de resistencia que han sido descritos en el tratamiento de la depresión resistente (Ruiz y González, 2009).

---

**Tabla 2.** Niveles de resistencia en el tratamiento de la depresión refractaria (Ruiz y González, 2009).

---

Estadio I: Fracaso en un ensayo con 1 clase de antidepresivos
Estadio II: Fracaso tras intento con 2 clases de antidepresivos
Estadio III: II + Fracaso tras 3 clases de antidepresivos o una potenciación
Estadio IV: III + Fracaso de una segunda estrategia de potenciación
Estadio V: IV + Fracaso tras aplicar terapia electroconvulsiva

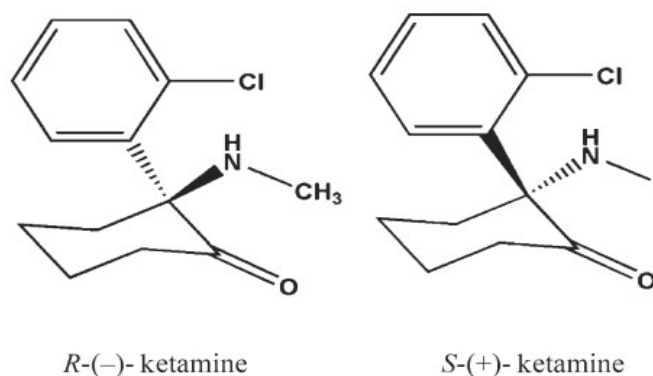
---

En este tipo de pacientes con depresión refractaria, existen diferentes opciones terapéuticas más invasivas aprobadas o bajo estudio, como la terapia electroconvulsiva o la estimulación cerebral profunda, que en un porcentaje de sujetos, sí producen mejoras en los síntomas que integran la enfermedad (Perez-Caballero et al., 2019). La mayoría de los pacientes que sufren depresión mayor responden al amplio abanico de tratamientos a nuestro

alcance, pero entre un 5-10 % no alcanzan una respuesta satisfactoria ni la remisión a dicha enfermedad (Frank et al., 1991; Fava, 2003; Rush et al., 2006).

Por tanto, como hemos comentado con anterioridad, existe la necesidad imperiosa de buscar nuevas aproximaciones farmacológicas, que minimicen las dos grandes limitaciones del tratamiento con antidepresivos, el retraso en el inicio de la acción y la eficacia limitada. De hecho, recientemente ha aumentado el interés por el sistema glutamatérgico, debido al efecto antidepresivo rápido y sostenido que parece que ketamina produce en los pacientes con depresión refractaria (Na y Kim, 2020).

La ketamina, compuesto racémico que comprende dos enantiómeros (S- y R- ketamina; Figura 1), es un antagonista no competitivo del receptor glutamatérgico N-metil-D-aspartato (NMDA) con acción anestésica y propiedades sedantes (Molero et al., 2018).



**Figura 1.** Estructura química de los dos enantiómeros de ketamina (S- y R- ketamina).

Obtenida de Pai y Heining, 2007.

En el año 2000, se publicó por primera vez un ensayo clínico que mostraba los efectos antidepresivos de la ketamina a dosis subanestésicas de 0,5 mg/kg (Berman et al., 2000). A partir de ese estudio, le han seguido otros que parecen indicar unos resultados favorables y prometedores con una alta y rápida eficacia antidepresiva en pacientes con depresión resistente al tratamiento (Molero et al., 2018).

Estos resultados lo posicionarían como un nuevo agente terapéutico de gran utilidad para pacientes con depresión mayor, especialmente en los casos de resistencia a los tratamientos actualmente disponibles. Aunque, actualmente sigue sin conocerse con exactitud su mecanismo de acción, los estudios dirigen la atención al aumento de la neurotransmisión glutamatérgica, a través de la activación indirecta de los receptores ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA). De esta forma, la ketamina bloquearía los receptores NMDA en neuronas GABAérgicas, incrementando la neurotransmisión glutamatérgica. El posterior aumento de glutamato activaría a los receptores AMPA, que mediarían el aumento de los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) y la activación de cascadas de señalización intracelular que provoquen la mejora de la plasticidad sináptica y sinaptogénesis (Duman, Aghajanian, Sanacora y Krystal, 2016).

No obstante, el tratamiento con ketamina produce efectos secundarios como cefalea, mareo, síntomas disociativos, alucinaciones, etc., además de diversas consecuencias que pueden conllevar resultados negativos. En la Tabla 3, se indican las preocupaciones más relevantes relacionadas con el uso de ketamina como antidepresivo (Pérez-Esparza et al., 2020).

**Tabla 3.** Preocupaciones relacionadas con el uso de ketamina como antidepresivo (Pérez-Esparza et al., 2020).

<b>Preocupación</b>	<b>Posible repercusión</b>
Coste	Inaccesibilidad en países de ingresos medios y bajos
Uso no aprobado de ketamina	Clínicas no reguladas (uso off-label) Sobreuso de las moléculas no aprobadas
Efectos antidepresivos cortos	Afección emocional y en la sintomatología depresiva de base Posible aumento en suicidabilidad
Uso repetido	Trastorno por uso de sustancias
Efectos secundarios observados a mayores dosis	Psicosis Efectos cognitivos sobre la memoria, aprendizaje y funciones ejecutivas

	Efectos uropáticos (cistitis)
Efectos secundarios observados a dosis antidepressivas	Efectos transitorios (cardiovasculares, cefalea, disociación, ansiedad, etc.)

---

En consecuencia, también se están abriendo líneas de investigación sobre los efectos antidepressivos de su enantiómero (S)-ketamina (esketamina), que parece una alternativa prometedora debido a que presenta una afinidad mayor por el receptor NMDA que la ketamina racémica; lo que permitía el uso de dosis menores que podrían conllevar menores efectos adversos asociados para el paciente (González-Pinto, 2020).

Asimismo, la eficacia antidepressiva rápida y sostenida en el tiempo de ketamina, la proponen como una estrategia terapéutica novedosa, que abre una nueva ventana hacia una nueva generación de tratamiento farmacológico de acción rápida, capaz de modificar el curso de esta enfermedad altamente incapacitante para aquellos pacientes que la sufren (Molero et al., 2018).

## **2. Justificación**

El contenido del presente trabajo se desarrolla en torno a la búsqueda de literatura científica y empírica sobre la eficacia de ketamina y esketamina como una terapia farmacológica actualmente indicada para el trastorno de depresión mayor, especialmente interesante en aquellos casos de resistencia al tratamiento.

Los fundamentos que justifican la elección de este contenido son, en primer lugar la importancia de la depresión mayor en la sociedad, trastorno que según la OMS afecta a más de 300 millones de personas en el mundo y que presenta una tasa de mortalidad estandarizada para el suicidio de 20.9% en hombres y 27% en mujeres (Lépine y Briley, 2011). En segundo lugar, otro fundamento esencial son las limitaciones que presentan las terapias farmacológicas disponibles en la actualidad, las cuales como se ha indicado con anterioridad,

presentan un inicio de la acción retardado y cuya eficacia limitada conlleva que no alcancen la recuperación un importante porcentaje de pacientes que sufren esta patología.

Estos aspectos evidencian que nos encontramos ante un problema sanitario de gran envergadura, con un importante coste económico y sobre todo personal, dado el gran sufrimiento de los pacientes y sus familiares, la pérdida de calidad de vida que conlleva junto con un elevado riesgo de autolesión o suicidio (Murray and Lopez, 1996; Moussavi et al., 2007; Hawton et al., 2013). De este modo, se pone de manifiesto la necesidad de descubrir nuevas terapias efectivas alternativas para aquellos pacientes con depresión mayor resistente, entre las que se encuentran ketamina, como fármaco antidepresivo prometedor para esta enfermedad.

### **3. Objetivos**

En base a lo anteriormente expuesto, el objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar y resumir, de forma sistemática, la evidencia científica acerca de la eficacia y seguridad del uso de ketamina o esketamina como tratamiento para la depresión mayor y su efecto sobre la ideación suicida.

Asimismo, los objetivos específicos de este estudio son:

1. Conocer la eficacia y seguridad del tratamiento con ketamina o esketamina en pacientes con depresión mayor.
  - 1.1 Conocer el efecto del tratamiento con ketamina o esketamina sobre la sintomatología depresiva.
  - 1.2 Conocer la duración del efecto antidepresivo de ketamina o esketamina.
  - 1.3 Conocer los efectos adversos más frecuentes derivados del tratamiento con ketamina o esketamina.



2. Conocer la eficacia del tratamiento con ketamina o esketamina sobre la ideación suicida.

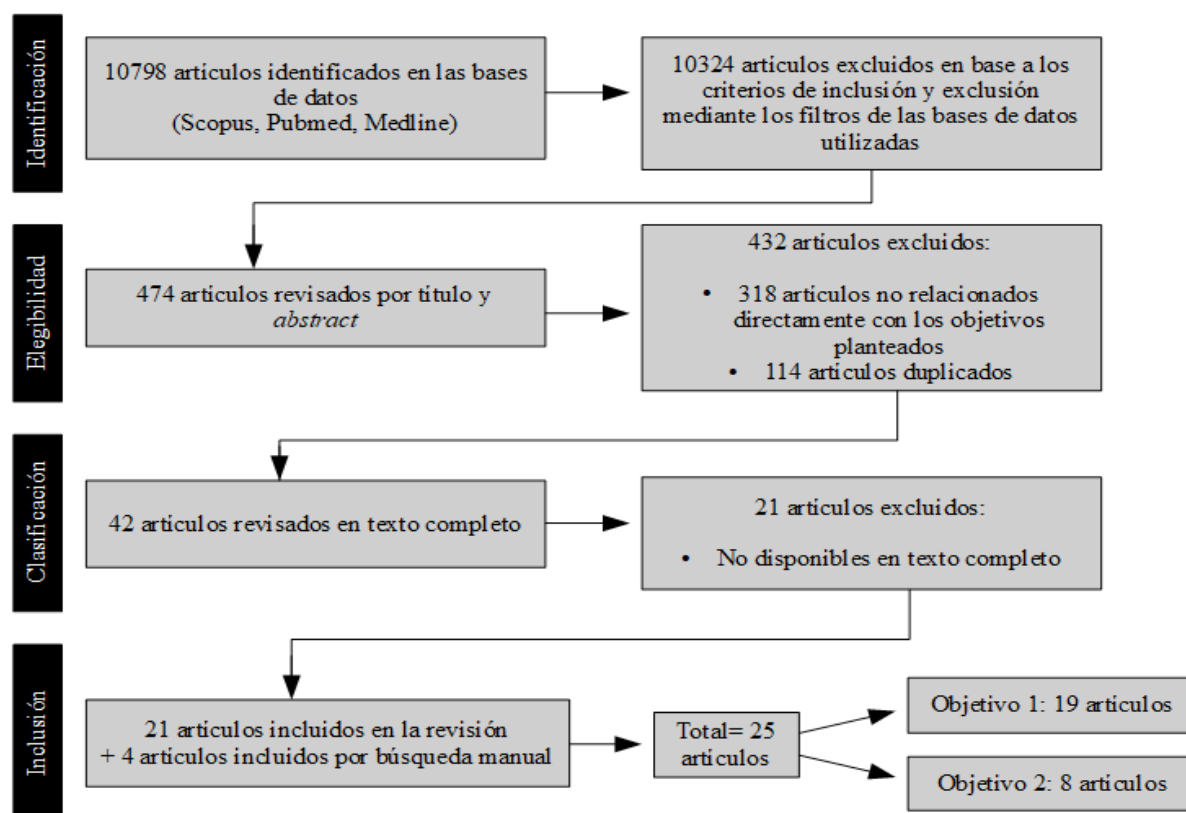
#### 4. Metodología

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura en las siguientes bases de datos electrónicas: PubMed, Scopus y Medline; en inglés y entre marzo y junio de 2020. Los descriptores o palabras claves que se utilizaron para dicha búsqueda fueron: “ketamine”, “esketamine”, “suicide”, “treatment-resistant depression” y “depression”. La estrategia de búsqueda se llevo a cabo combinando los tres primeros descriptores con los dos últimos (por ejemplo “ketamine” and “treatment-resistant depression”), y combinado el descriptor “suicide” con “treatment-resistant depression” o “depression” y “ketamine” o “esketamine”, respectivamente. Los estudios se seleccionaron en base a los criterios de inclusión y exclusión (ver Tabla 4), y para ello, en las en las tres bases de datos mencionadas, se utilizaron los filtros disponibles, y se delimitaron los resultados por estudios en humanos, ensayos clínicos (fases I, II, III y IV), ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios de caso y estudios pilotos. Además, se realizó búsqueda manual de estudios de interés que no habían aparecido en la búsqueda inicial.

**Tabla 4.** Criterios de inclusión y exclusión utilizados

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artículos originales.</li> <li>• Estudios realizados en humanos.</li> <li>• Estudios realizados en pacientes que presenten un diagnóstico de depresión mayor y/o depresión mayor resistente.</li> <li>• Ensayo clínico en fase I, II, III, IV.</li> <li>• Ensayo clínico controlado.</li> <li>• Estudio multicéntrico.</li> <li>• Ensayo controlado aleatorio.</li> <li>• Artículos disponibles en texto completo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudios realizados en animales.</li> <li>• Artículos de revisión o metaanálisis.</li> <li>• Artículos que no estén relacionados directamente con los objetivos.</li> </ul>
Tabla de elaboración propia	

En total, se obtuvieron 10798 resultados en las bases de datos electrónicas, de los cuales 799 resultados fueron encontrados en PubMed, 4089 resultados fueron encontrados en Scopus y 5910 resultados fueron encontrados en Medline. De ese total, se descartaron 10324 resultados en base a los criterios de inclusión y exclusión mediante los filtros disponibles en las bases de datos. De los 474 resultados restantes, tras la lectura del título y el resumen, fueron excluidos 114 resultados por ser artículos duplicados y 318 resultados por ser artículos no relacionados directamente con los objetivos planteados. Los 42 artículos resultantes fueron revisados en texto completo, y 21 artículos fueron descartados por no encontrarse disponibles en texto completo. En la Figura 2 se muestra el diagrama de búsqueda utilizado. Por lo que, han sido un total de 21 artículos incluidos en el trabajo encontrados en las bases de datos mencionadas. Por otro lado, mediante búsqueda manual, se han buscado y encontrado un total de cuatro artículos. Finalmente, el número total de artículos incluidos en el presente trabajo es de 25, de los cuales 19 nos ayudarán a responder al objetivo 1 y, 8, al objetivo 2, debido a que dos artículos de los que están relacionados con el primer objetivo, también aportan información relacionada con el segundo objetivo (ver Figura 2). Estos artículos que dan respuesta a ambos objetivos son Ionescu et al. (2019) y Canuso et al. (2018).



**Figura 2.** Diagrama de búsqueda realizada en las bases de datos electrónicas mencionadas anteriormente. Figura de elaboración propia.

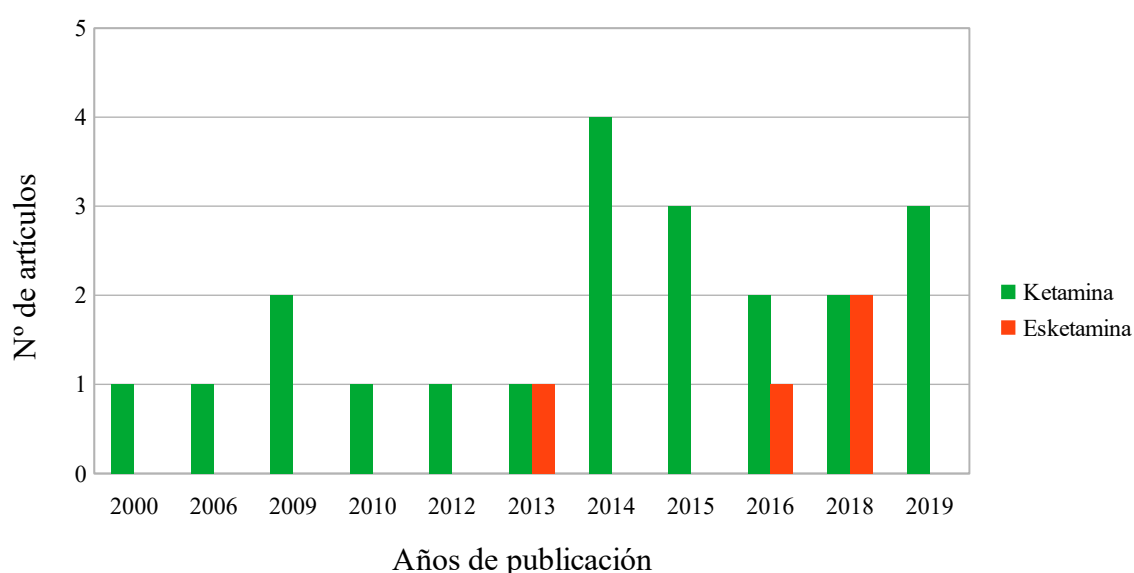
## 5. Resultados

### 5. 1. Resultados generales de búsqueda

De los 25 artículos encontrados y, finalmente incluidos en el estudio, encontramos: 18 estudios aleatorios, doble ciego y con grupo control con placebo (dos de estos estudios son de prueba de concepto, uno cruzado de prueba de concepto, uno cruzado, uno de inicio retardado); un estudio cruzado con diseño de dosis ascendentes; tres estudios sin grupo control; dos estudios abiertos; y, por último, un estudio piloto. El número de pacientes total que se incluyen en todos los estudios es de 994 sujetos, siendo 539 mujeres y 455 hombres, con un rango de edad media de entre 27-65 años.

Estos artículos se muestran detalladamente en los Anexo I (artículos utilizados para el abordaje del objetivo 1) y Anexo II (artículos utilizados para el abordaje del objetivo 2), ordenados cronológicamente, desde el estudio más reciente al más antiguo, e indicando la identificación de cada uno (autores y año de publicación), la muestra utilizada (número de sujetos, rango de edad, sexo y diagnóstico), el tratamiento farmacológico mantenido durante el estudio, el fármaco administrado (ketamina/esketamina, dosis, vía de administración y posología), el instrumento de medida de la eficacia, duración del periodo seguimiento realizado y los efectos secundarios observados.

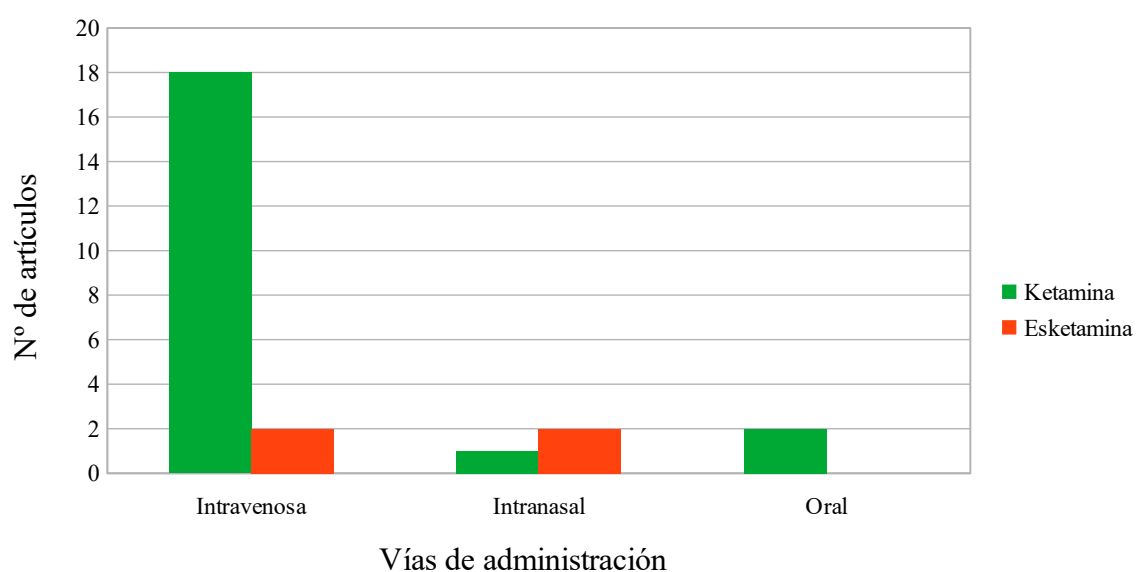
En primer lugar, para valorar el interés del tratamiento con ketamina y esketamina en depresión mayor y suicidio, se ha realizado la representación del n.º de artículos publicados desde el primer ensayo clínico en el año 2000 (ver Figura 3). La evolución de publicaciones desde el año 2000, que se publicó el primer ensayo clínico con ketamina, ha aumentado en los últimos 6-7 años. Podemos observar como desde el año 2000 al 2013, las publicaciones escogidas se mantienen en una media de una publicación por año. A partir de ese momento, además de aumentar considerablemente el número de artículos publicados con ketamina, se comienzan a publicar, entre los estudios seleccionados, artículos sobre la efectividad del enantiómero esketamina.



**Figura 3.** Distribución de los artículos incluidos en el trabajo por año de publicación y diferenciados por colores según utilicen ketamina o esketamina en sus intervenciones. Gráfico de elaboración propia.

Asimismo, las vías de administración utilizadas en los estudios seleccionados son intravenosa, intranasal y oral (ver Figura 4). En los estudios que valoran la eficacia del tratamiento con ketamina en depresión y suicidio, la vía de administración más frecuente fue con diferencia, la vía intravenosa (18 de 21 artículos), siendo la menos usual la vía intranasal (1 de 21 artículos). Por otro lado, en los estudios que utilizan esketamina, se usan indistintamente las vías intravenosa e intranasal, no siendo utilizada por ninguno la vía oral para la administración de esketamina.

Además, la mayoría de los estudios (16 de 25) presentan una posología de administración única de ketamina o esketamina. Sin embargo, ocho de ellos, mantienen una administración repetida de la misma dosis dos o tres veces por semana; y, un estudio presenta una posología de dosis ascendentes.



**Figura 4.** Distribución de los artículos según la vía de administración utilizada para el tratamiento con ketamina o esketamina a los pacientes, diferenciada por colores según utilicen ketamina o esketamina. Gráfico de elaboración propia.

## **5.2. Resultados del objetivo 1.1. Conocer el efecto del tratamiento con ketamina o esketamina sobre la sintomatología depresiva**

La eficacia antidepresiva de ketamina y esketamina se ha resumido en la Tabla 5.

En cuanto al efecto de ketamina sobre la sintomatología depresiva, en general, se observa una tasa de respuesta superior al 50% en la mayoría de los estudios. En general, esta eficacia se consigue tras la administración de una única dosis intravenosa de ketamina de 0,5 mg/kg, aunque varía en función del intervalo de tiempo que transcurra desde la administración de la misma. Concretamente, a las pocas horas post-infusión, se consigue una tasa de respuesta media superior al 50%, la cual aumenta en torno al 60% pasadas 24 horas de la administración del tratamiento, y se mantiene a las 72 horas en un 55%. En el resto de los estudios, se observa una tasa de respuesta media del 38%.

Sin embargo, la tasa de respuesta mínima obtenida es de un 5% en el estudio de Lapidus et al. (2014), siete días después de la administración de una única dosis de 50 mg de ketamina intranasal. En tanto, la tasa de respuesta máxima se observa en el estudio de Shiroma et al. (2014), con un 92% de pacientes respondedores tras seis infusiones de 0,5 mg/kg de ketamina tres veces al día a lo largo de 12 días.

En comparación, la tasa de respuesta media de los estudios que utilizan una administración única con los que emplean administración repetida no se diferencia significativamente, siendo esta del 55% y 59%, respectivamente.

Respecto a la eficacia antidepresiva de la esketamina, se observa, en general, una tasa de respuesta media del 58%. En concreto, utilizando la vía intravenosa se advierte una tasa de

respuesta media del 73%, mientras que usando la vía intranasal se obtiene una tasa de respuesta media del 30%. Asimismo, estos datos varían en función de la dosis y el intervalo de tiempo que transcurre desde la administración de la misma. Además, son pocos estudios en los que se basa este hallazgo.

**Tabla 5.** Eficacia antidepressiva de ketamina y esketamina en pacientes con depresión mayor.

Estudio	Tasa de respuesta (%)	N.º pacientes	Tiempo post-infusión	Dosis (mg/kg)
<b>Ketamina</b>				
Phelps et al. (2009)	43	10/23	~ 4 horas	0,5 mg/kg (i.v.)
Ibrahim et al. (2012)	62	26/42	4-6 horas	0,5 mg/kg (i.v.)
Zarate et al. (2006)	71	12/17	Día 1	0,5 mg/kg (i.v.)
Murrough et al. (2013)	64	30/47	Día 1	0,5 mg/kg (i.v.)
	60	28/47	Día 3	
	45	21/47	Día 7	
Lapidus et al. (2014)	44	8/18	Día 1	50 mg (intranasal)
	34	6/18	Día 3	
	5	1/18	Día 7	
Fava et al. (2018)	59	13/22	Día 1	0,5 mg/kg (i.v.)
	57	12/22	Día 3	
Berman et al. (2000)	50	4/8	Día 3	0,5 mg/kg (i.v.)
Lai et al. (2014)	75	3/4	Día 3	Dosis ascendentes una vez a la semana durante cuatro semanas (0.1 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.3 mg/kg y 0.4 mg/kg, i.v.)
				0,5 mg/kg (i.v.)
				0,5 mg/kg (i.v.) (3 veces/semana)
				0,6 mg/kg (v.o.)
Chen et al. (2018)	46	11/24	Día 2-5	0,5 mg/kg (i.v.)
Shiroma et al. (2014)	92	12/13	Día 12	0,5 mg/kg (i.v.) (3 veces/semana)
Lenze et al. (2016)	40	4/10	Día 14	0,5 mg/kg (i.v.) (2 veces/semana)
	20	2/10	Día 56	
Singh et al. (2016)	69	11/18	Día 15	0,5 mg/kg (i.v.) (2 veces/semana)
Domany et al. (2019)	32	7/22	Día 21	1 mg/kg (v.o.) (3 veces/semana)
Ionescu et al. (2019)	25	3/12	Día 21	0,5 mg/kg (i.v.) (2 veces/semana)
<b>Esketamina</b>				
Segmiller et al. (2013)	83	5/6	2 horas	0,25 mg/kg (i.v.) (1 ó 2 veces/semana)
Daly et al. (2018)	27	3/11	Día 1	56 mg (intranasal) (2 veces/semana)

Singh et al. (2016)	64	7/11	Día 3	0,4 mg/kg (i.v.)
Canuso et al. (2018)	34*	12/35	Día 1	84 mg (intranasal) (2
	60*	21/35	Día 25	veces/semana)
	59*	16/35	Día 81	

Se indica la tasa de respuesta estimada de los estudios en base a los instrumentos de medida de la eficacia antidepressiva utilizados en cada caso.

La pauta de tratamiento es de dosis única, excepto en los estudios en los que se especifica la administración repetida.

No se incluye el estudio de Murrough et al. (2015) debido a que no aporta datos de eficacia antidepressiva, solo datos de seguridad.

\*En este caso se indica la tasa de remisión, ya que el estudio no indica la tasa o porcentaje de respuesta.

Tabla de elaboración propia.

### 5.3. Resultados del objetivo 1.2. Conocer la duración del efecto antidepressivo de ketamina o esketamina

En relación a la duración del efecto antidepressivo (ver Tabla 6), se ha evaluado desde las pocas horas (2-4 horas) desde la administración hasta un máximo de 84 días. Podemos observar una duración total media de efecto antidepressivo de ketamina y esketamina, de tres y seis semanas aproximadas, respectivamente. Concretamente, mediante administración única de ketamina, se consigue un efecto antidepressivo medio de dos semanas aproximadamente; mientras que con administración única de esketamina se consigue una duración aproximada media de cinco semanas. Por otro lado, mediante administración repetida, con ketamina se consigue una duración media de cuatro semanas aproximadamente, y esketamina presenta una duración media aproximada de siete semanas.

La duración descrita se observa, en general, en un 43% de los pacientes tratados con ketamina, y en un 75% de los pacientes tratados con esketamina. Mediante administración única de ketamina y esketamina, se advierte efectos duraderos en un 36% y 90% de los pacientes, respectivamente. Mientras que mediante administración repetida de ketamina y esketamina, se observan efectos prolongados en un 54% y 70% de los pacientes, respectivamente.



Además, hay que destacar que tanto Ibrahim et al. (2012), con una dosis única de 0,5 mg/kg de ketamina intravenosa, como Singh et al. (2016) con una dosis única de 0,4 mg/kg de esketamina intravenosa, consiguen efectos prolongados durante cuatro y cinco semanas, respectivamente.

El estudio que presenta la máxima duración de la efectividad de ketamina sobre los síntomas depresivos es el de Ionescu et al. (2019), mostrando un efecto sostenido durante 12 semanas en el 22% de los pacientes, mediante una pauta de tratamiento de seis infusiones de 0,5 mg/kg de ketamina dos veces por semana. Asimismo, el estudio que muestra la mínima duración del efecto es el de Phelps et al. (2009), con una duración de cuatro horas aproximadamente en el 43% de los pacientes, mediante una posología de dosis única de ketamina intravenosa de 0,5 mg/kg.

Por otra parte, el estudio que muestra un mayor porcentaje de pacientes que mantienen los efectos, es el de Singh et al. (2016), que con una administración de 0,5 mg/kg de ketamina intravenosa dos veces a la semana, muestra una duración del efecto de dos semanas en un 100% de los pacientes. Del mismo modo, el menor porcentaje de pacientes con efectos duraderos se observa en el estudio de Lapidus et al. (2014), que muestra una duración de una semana en el 5% de los pacientes con una posología de una administración única de 0,5 mg/kg de ketamina intranasal.

Respecto a la duración del efecto antidepressivo de esketamina, se observa que el estudio con una duración máxima se corresponde con el de Canuso et al. (2018), que muestra efectos antidepressivos durante 11 semanas aproximadamente, con una administración dos veces por semana de esketamina intranasal de 84 mg. La duración mínima la muestra el

estudio de Segmiller et al. (2013), de dos horas, con una administración de 0,25 mg/kg de esketamina intravenosa una o dos veces por semana.

**Tabla 6.** Duración del efecto antidepresivo de ketamina o esketamina indicado en los artículos relacionados con el objetivo 1, ordenados de mayor a menor duración del efecto.

Estudio	Duración del Dosis y vía de administración efecto		Tasa de respuesta (%)
<b>Ketamina</b>			
Ionescu et al. (2019)	12 semanas	0,5 mg/kg (i.v.) (2 veces/semana)	22
Lenze et al. (2016)	8 semanas	0,6 mg/kg (v.o.)	20
Shiroma et al. (2014)	4 semanas	0,5 mg/kg (i.v.) (3 veces/semana)	45
Ibrahim et al. (2012)	4 semanas	0,5 mg/kg (i.v.)	27
Domany et al. (2019)	3 semanas	1 mg/kg (v.o.) (3 veces/semana)	27
Singh et al. (2016)	2 semanas	0,5 mg/kg (i.v.) (2 veces/semana)	100
Lapidus et al. (2014)	1 semana	50 mg (intranasal)	5
Zarate et al. (2006)	1 semana	0,5 mg/kg (i.v.)	35
Murrough et al. (2013)	1 semana	0,5 mg/kg (i.v.)	45
Chen et al. (2018)	5 días	0,5 mg/kg (i.v.)	46
Berman et al. (2000)	3 días	0,5 mg/kg (i.v.)	50
Fava et al. (2018)	3 días	0,5 mg/kg (i.v.)	57
Lai et al. (2014)	2 días	Dosis ascendentes una vez a la semana durante cuatro semanas (0.1 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.3 mg/kg y 0.4 mg/kg, i.v.)	75
Phelps et al. (2009)	~4 horas	0,5 mg/kg (i.v.)	43
<b>Esketamina</b>			
Canuso et al. (2018)	~11 semanas	84 mg (intranasal) (2 veces/semana)	59*
Daly et al. (2018)	9 semanas	56 mg (intranasal) (2 veces/semana)	68
Singh et al. (2016)	5 semanas	0,4 mg/kg (i.v.)	90
Segmiller et al. (2013)	2 horas	0,25 mg/kg (i.v.) (1 ó 2 veces/semana)	83

La pauta de tratamiento es de dosis única, excepto en los estudios en los que se especifica la administración repetida.

\*En este caso se indica la tasa de remisión, ya que el estudio no indica la tasa o porcentaje de respuesta. No se incluyen en la tabla el artículo de Murrough et al. (2015)., debido a que no aporta datos de eficacia antidepresiva, solo datos de seguridad.

Tabla de elaboración propia.

#### 5.4. Resultados del objetivo 1.3. Conocer los efectos adversos más frecuentes derivados del tratamiento con ketamina o esketamina

La frecuencia de los efectos adversos observados tras la administración de ketamina o esketamina se recogen en la Figura 5, aunque en seis artículos no se detallan los efectos adversos asociados al tratamiento.

No se aprecian diferencias significativas entre los efectos adversos que muestran los pacientes tratados con ketamina y los tratados con esketamina, siendo los más frecuentes en la mayoría de los estudios detallados, los síntomas disociativos, el mareo, el dolor de cabeza, las náuseas y el aumento de la presión arterial sistólica. En general, todos los efectos adversos se indican que eran leves y transitorios, y se resolvían en un período comprendido entre 2-4 horas tras la administración. Sin embargo, los efectos adversos menos frecuentes son la ansiedad, la euforia, la inquietud y la mala concentración.

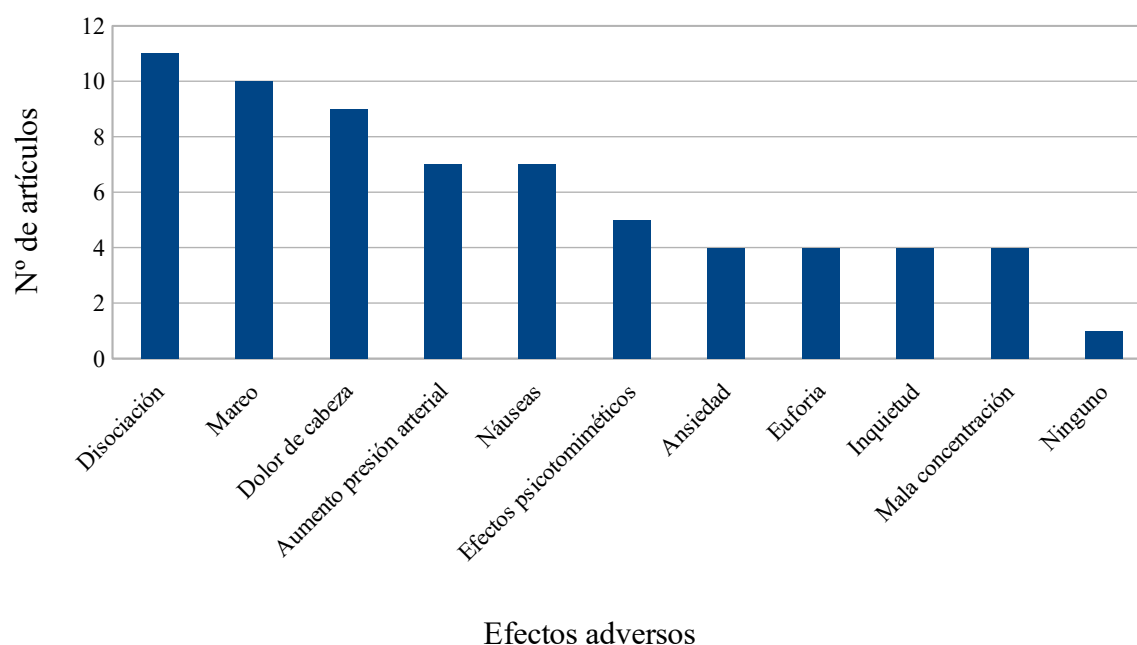
Asimismo, en todos los estudios que utilizan esketamina se observan pacientes que tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a efectos adversos graves, en este caso el n.º máximo de pacientes que tuvieron que interrumpir el tratamiento fue uno de un total de 6 pacientes (Segmiller et al., 2018), o que supone aproximadamente un 17% de los pacientes incluidos en el estudio. Sin embargo, el n.º mínimo de pacientes que tuvieron que interrumpir el tratamiento se encontraron en los estudios de Singh et al. (2016) (un paciente de un total de 30, 3%), y en el de Daly et al. (2018) (tres pacientes de un total de 56, 5%). Los efectos adversos graves que llevaron a la suspensión del tratamiento fueron agitación, agresión, extrasístoles ventriculares, síncope y condición disociativa grave (alucinaciones, despersonalización y alteración del pensamiento).

Por el contrario, en los estudios que utilizan ketamina, únicamente en cuatro estudios de los 15 que reportan efectos adversos, hubo interrupción del tratamiento, siendo el n.º máximo de pacientes cuatro de un total de 13 (Ionescu et al., 2019), o lo que supone

aproximadamente un 31% de los pacientes incluidos en el estudio. Sin embargo, el n.º mínimo de pacientes que interrumpieron el tratamiento se observaron en el estudio de Murrough et al. (2013) (dos pacientes de un total de 47, 4%) y en el de Domany et al. (2019) (un paciente de un total de 22, 5%). Los efectos adversos que provocaron la interrupción del tratamiento fueron somnolencia transitoria, ansiedad, paranoia, palpitaciones, cambios hemodinámicos y efectos alucinantes.

Además, cabe destacar que la mayoría de estudios que presentan pacientes que han interrumpido el tratamiento, independientemente si realizan el tratamiento con ketamina o con esketamina, presentan una posología de administración repetida, de dos o tres veces por semana.

El estudio que indica que los pacientes no presentaron ningún efecto adverso es el de Murrough et al. (2015), que informa de ausencia de efectos adversos de ketamina en el funcionamiento neurocognitivo hasta siete días después del tratamiento.



**Figura 5.** Frecuencia de los distintos efectos adversos observados en los estudios. Gráfico de elaboración propia.

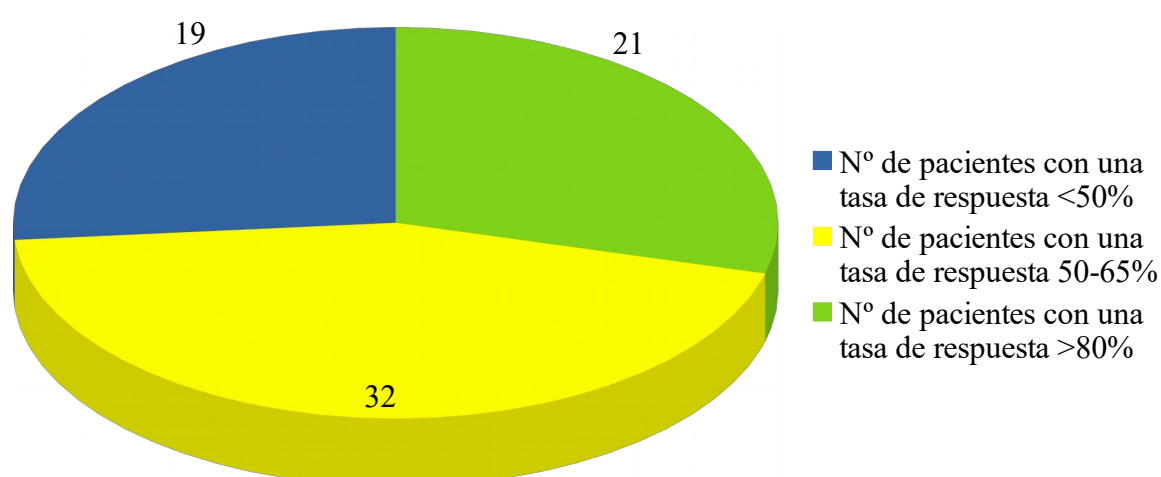
### 5.5. Resultados del objetivo 2. Conocer la eficacia del tratamiento con ketamina o esketamina sobre la ideación suicida

La eficacia sobre la ideación suicida que presenta ketamina o esketamina se recoge en la Figura 6, en la cual se indica el número de pacientes que muestran una reducción significativa de la ideación suicida, es decir, que tengan una puntuación de 0 ó 1 en el instrumento de medida utilizado para valorar la ideación suicida tras el tratamiento con ketamina o esketamina. Esta reducción de los pensamientos suicidas se observa en todos los estudios a las 24 horas, exceptuando el artículo de Ballard et al. (2015), que solo se evaluó a las cuatro horas post-infusión aproximadamente; y el estudio de Ionescu et al (2019), que tiene lugar el día 21.

Los 21 pacientes que presentan una tasa de respuesta mayor del 80%, son los pacientes correspondientes a un único estudio, el de Price et al. (2009), el cual aplica una dosis única de 0,5 mg/kg de ketamina intravenosa. Por otro lado, los 19 pacientes que obtienen una tasa de respuesta inferior al 50%, se corresponden con los pacientes de dos estudios, el de Ionescu et al. (2019) y Canuso et al. (2018). El primero de estos, muestra una tasa de respuesta del 42%, lo que se corresponde con 5 de 12 pacientes, utilizando una administración dos veces por semana de 0,5 mg/kg de ketamina intravenosa. El segundo muestra una tasa de respuesta menor, de un 40%, que se corresponde con 14 de 35 pacientes, utilizando una administración dos veces por semana de 84 mg de esketamina intranasal. El resto de pacientes, que presentan una tasa de respuesta comprendida entre el 50 y 65%, son los pacientes de tres estudios, el de Ballard et al. (2015), Price et al. (2014) y DiazGranados et al. (2010). Estos estudios presentan una tasa de respuesta del 58% (7 de un total de 12 pacientes), del 53% (19 de un total de 36 pacientes) y del 60% (6 de un total de 10 pacientes), respectivamente; utilizando todos una administración única de 0,5 mg/kg de ketamina intravenosa.

Cabe destacar que ketamina presenta una tasa de respuesta de más de un 50% en dos tercios de los pacientes con ideación suicida.

No se incluye el estudio de Chen et al. (2019), debido a que se observa una reducción mayor del 50% en su medida principal de eficacia tanto a los 40 minutos como a las cuatro horas post-infusión con una dosis de 0,5 mg/kg de ketamina, pero no indica el porcentaje de pacientes que consiguen tal respuesta; ni el de Murrough et al. (2015), debido a que se observa una reducción mayor del 50% en su medida secundaria de eficacia (MADRS-SI) a las 24 horas, pero no indica el porcentaje de pacientes que consiguen esa reducción.



**Figura 6.** Distribución del número de pacientes que muestran una reducción significativa de la ideación suicida en función de la tasa de respuesta o esketamina. Se considero el porcentaje de pacientes que mostraron una puntuación de 0-1 en el instrumento de medida utilizado. Gráfico de elaboración propia.

Respecto a la duración del efecto de ketamina o esketamina sobre la ideación suicida (ver Tabla 7), se observa una duración media de tres semanas aproximadamente. La duración máxima del efecto, 12 semanas, se observa en el estudio de Ionescu et al. (2019) con una dosificación de 0,5 mg/kg de ketamina intravenosa dos veces por semana. La duración mínima observada, cuatro horas, se corresponde con el estudio de Ballard et al. (2015) con una administración única de 0,5 mg/kg de ketamina intravenosa. Eventualmente, el estudio de Canuso et al. (2018) obtiene una duración superior al resto de estudios, utilizando 84 mg de esketamina intranasal, en lugar de ketamina, y con una pauta de tratamiento de dos veces por semana.

**Tabla 7.** Duración del efecto de ketamina o esketamina sobre la ideación suicida indicado en los artículos relacionados con el objetivo 2, ordenados de mayor a menor duración del efecto.

Estudio	Duración del efecto	Dosis y vía de administración	Tasa de respuesta (%)
<b>Ketamina</b>			
Ionescu et al. (2019)	12 semanas	0,5 mg/kg (i.v.) (2 veces/semana)	11
Chen et al. (2019)	2 semanas	0,5 mg/kg (i.v.)	—
Price et al. (2009)	12 días	0,5 mg/kg (i.v.) (3 veces/semana)*	100
DiazGranados et al. (2010)	1 día	0,5 mg/kg (i.v.)	60
Price et al. (2014)	1 día	0,5 mg/kg (i.v.)	53
Ballard et al. (2015)	4 horas	0,5 mg/kg (i.v.)	58
<b>Esketamina</b>			
Canuso et al (2018)	~3 semanas	84 mg (intranasal) (2 veces/semana)–	—

La pauta de tratamiento es de dosis única, excepto en los estudios en los que se especifica la administración repetida.

\*Estudio posterior con un subconjunto de respondedores.

No se incluyen en la tabla el artículo de Murrough et al. (2015).

Tabla de elaboración propia.

## 6. Discusión

En el presente estudio se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica que analiza y resume, de forma sistemática, la evidencia científica sobre la eficacia y seguridad del uso de ketamina o esketamina como tratamiento para la depresión mayor. Asimismo, se ha querido conocer el efecto de este fármaco sobre la ideación suicida. De forma más específica, se analiza la eficacia sobre la sintomatología depresiva, la duración del efecto antidepresivo y reductor de la ideación suicida, y los posibles efectos adversos más frecuentes derivados del tratamiento.

En este sentido, en cuanto al efecto antidepresivo de ketamina, podemos decir este fármaco es eficaz en pacientes con depresión mayor y depresión mayor resistente reduciendo la sintomatología depresiva, con una tasa de respuesta media superior al 50%. Este efecto se observa en siete de 14 estudios, de los cuales, cuatro estudios presentan una posología de una dosis única de 0,5 mg/kg de ketamina. Esta respuesta antidepresiva se observa a las pocas horas post-infusión, aumentando hasta una tasa de respuesta media del 60% tras 24 horas, y



del 55% tras 72 horas. Estos hallazgos pueden compararse con los resultados del metaanálisis de Han et al. (2016), que incluye nueve estudios aleatorizados, doble ciego y con grupo control con placebo, que estudia la eficacia de la ketamina en el tratamiento del trastorno depresivo mayor. En este metaanálisis se indica una tasa de respuesta del 52% (84 de 161 pacientes) a las 24 horas, del 48% (94 de 196 pacientes) a las 72 horas, y del 40% (78 de 196 pacientes) el día 7, tras la administración de 0,5 mg/kg de ketamina con diferentes pautas de administración (Han et al., 2016).

Sin embargo, esta eficacia no se observa en pacientes que son altamente resistentes al tratamiento antidepresivo, como podemos observar en el estudio de Ionescu et al. (2019). La eficacia de ketamina observada en los pacientes de este estudio, no muestra diferencias significativas con el placebo en la eliminación de los síntomas depresivos e ideación suicida. Este hecho puede deberse a un mayor nivel de resistencia de la muestra; específicamente, los pacientes habían fallado más de cinco ensayos de antidepresivos. Por lo tanto, la dosis de 0,5 mg/kg de ketamina utilizada en este estudio a pesar de administrarse de forma repetida, podría no ser suficiente para producir una mejora en este tipo de población (Ionescu et al., 2019).

No obstante, esta dosis si parece ser efectiva en pacientes con depresión mayor que no muestran una resistencia tan alta. Los resultados de Shiroma et al. (2014) muestran la máxima tasa de respuesta del total de los estudios analizados, con un 92% de pacientes respondedores tras seis infusiones de 0,5 mg/kg de ketamina intravenosa (Shiroma et al., 2014). La eficacia de esta dosis también es respaldada por los resultados obtenidos del estudio de Murrough et al. (2013), que muestran una cifra de 30 pacientes respondedores de un total de 47, con una dosis única de 0,5 mg/kg de ketamina (Murrough et al., 2013). Además, Fava et al. (2018),

afirman que existen pruebas de eficacia antidepressiva en dosis de 0,5 mg/kg y 1 mg/kg, pero no de dosis menores (Fava et al., 2018). En una revisión sistemática de nueve estudios que evalúa los efectos de ketamina de dosis bajas y muy bajas (Xu et al., 2016), se encontró que los ensayos que utilizaban dosis de 0,5 mg/kg, obtenían una reducción de la puntuación de gravedad de la depresión más marcada que en los ensayos que utilizaban dosis menores. Sin embargo, en el estudio de Lai et al. (2014), dos pacientes de un total de cuatro, alcanzaron el criterio de respuesta con dosis mínimas de 0,1 mg/kg de ketamina (Lai et al., 2014). Por lo tanto, en base a lo indicado en el presente trabajo y a la bibliografía disponible que lo sustenta, en general ketamina presenta eficacia antidepressiva mostrando una tasa de respuesta media de un 50% a dosis subanestésicas, entre las cuales la más utilizada es la dosis de 0,5 mg/kg vía intravenosa.

Por otro lado, no se ha conseguido vislumbrar la pauta de administración más efectiva para este tratamiento. Comparando las posologías de nuestros estudios, se observa un ligero aumento en la tasa de respuesta mediante administración repetida frente al tratamiento de dosis única, con una tasa de respuesta media del 59% y 55%, respectivamente. No obstante, Phillips et al. (2019) describen una estrategia de administración diferente que alcanzó muy buenos resultados y que merece la pena destacar. Estudiaron una estrategia optimizada para la administración intravenosa de 0,5 mg/kg ketamina a través de tres fases experimentales. En primer lugar, 41 participantes fueron asignados al azar a los grupos de ketamina o de placebo mediante un diseño cruzado durante las dos primeras semanas. Una sola infusión de ketamina logró una tasa de respuesta del 27% (11 participantes de 41) a las 24 h post-infusión. Sin embargo, los síntomas depresivos aumentaron a la semana, aunque todavía había diferencias significativas en la gravedad de la depresión entre los grupos de ketamina y de placebo. En

segundo lugar, los participantes que tuvieron una recaída de la depresión, recibieron una infusión intravenosa de ketamina de 0,5 mg/kg tres veces por semana durante dos semanas. De los 41 participantes, 39 completaron las seis infusiones. Durante ese período, los síntomas depresivos disminuyeron acumulativamente por la infusión repetitiva de ketamina, obteniéndose una tasa de respuesta del 59% (23/39 participantes) con un número medio de tres infusiones para cumplir los criterios de respuesta. Por último, después de la fase de seis infusiones, la estrategia de mantenimiento consistió en una única infusión de ketamina a la semana durante cuatro semanas. Los participantes (n=23) recibieron un total de cuatro infusiones intravenosas de ketamina durante las últimas cuatro semanas sin agravamiento de los síntomas depresivos, y consiguiendo una tasa de respuesta del 91% (21/23 pacientes). Este estudio indicó que los efectos antidepresivos de ketamina, infundida repetidamente, se mantuvieron sin cambios cuando se redujo la frecuencia. También mostró que es posible la restauración de la respuesta antidepresiva con ketamina tras la recaída de los síntomas depresivos. Estos resultados podrían traducirse en una estrategia de prescripción de ketamina para la práctica clínica que podría conllevar una mejora si cabe de la eficacia antidepresiva de este fármaco.

En cuanto a los estudios realizados con el enantiómero, esketamina, la eficacia antidepresiva observada se corresponde con una tasa de respuesta media del 58%. Este resultado indica una eficacia ligeramente mayor de esketamina frente a ketamina racémica, sin embargo, este dato varía en función de la dosis y el intervalo de tiempo que transcurre desde la administración de esketamina, y esta basado en solo cuatro estudios que utilizan este tratamiento. La máxima eficacia se observa en el estudio de Segmiller et al. (2013), con un

83% mediante la administración repetida de 0,25 mg/kg de esketamina intravenosa, una o dos veces por semana..

La eficacia de este isómero se investigó en un estudio internacional de fase III, con grupo control y doble ciego (Popova et al., 2019). En este estudio, se comparó la eficacia de esketamina en combinación con antidepresivos recién iniciados, en comparación con el placebo más antidepresivos recién iniciados. Se asignó al azar a un total de 227 pacientes con depresión resistente al tratamiento y 197 completaron la fase de tratamiento doble ciego de 28 días. Las dosis administradas fueron de 56 mg y 84 mg de esketamina. Se observó una tasa de respuesta del 69% (70 de 101 pacientes) a los 28 días.

Sin embargo, si se comparan los resultados del estudio de Daly et al. (2018) con los resultados obtenidos en el estudio de Phillips et al. (2019), descrito anteriormente, se observa que la esketamina presenta una eficacia inferior. Ambos estudios utilizan una estrategia optimizada de reducción de la frecuencia de la administración, sin embargo se observa mayor eficacia con ketamina comparada con esketamina, con una tasa final de respuesta del 91% y 61%, respectivamente. Esta diferencia puede deberse al fármaco utilizado, ketamina frente a esketamina, o a la vía de administración, intravenosa frente a intranasal, ya que ambas poblaciones de estudio presentan un trascurso de la enfermedad similar.

Por lo que, esketamina parece ser una alternativa prometedora a ketamina. A pesar de los pocos estudios en los que podemos basar este hallazgo, parece que este compuesto muestra una eficacia antidepresiva considerable.

Respecto a la mejor vía de administración indicada para ambos fármacos, en los estudios analizados en la presente revisión, la vía de administración más frecuentemente utilizada es la intravenosa, consiguiendo una mejora de los síntomas depresivos bastante

prometedora. Sin embargo, existe un interés reciente en la administración intranasal y sublingual, las cuales pueden constituir un nuevo método para la autoadministración de los pacientes o de forma ambulatoria con este fármaco sin necesidad de hospitalización (Daly et al., 2018; Lara, Bisol y Munari, 2013). En la misma línea, recientemente, se ha aprobado el aerosol nasal de esketamina como terapia complementaria para la depresión resistente al tratamiento por la U.S. Food and Drug Administration, pero solo disponible a través de un sistema de distribución restringido, debido a las preocupaciones de seguridad (U.S. Food and Drug Administration, 2019).

Del mismo modo, al analizar la duración del efecto antidepresivo de ketamina o esketamina, hallamos que ambos compuestos consiguen, en general, efectos duraderos de una media de tres y seis semanas, respectivamente. Esta duración se observa en el 43% de los pacientes tratados con ketamina, y en el 75% de los pacientes tratados con esketamina. Asimismo, encontramos una duración media para la administración única de ketamina y esketamina de dos y cinco semanas, respectivamente; frente a una duración media de cuatro y siete semanas para la administración repetida, respectivamente.

El estudio que presenta la máxima duración se corresponde con el de Canuso et al. (2018), que muestra efectos antidepresivos durante 11 semanas aproximadamente. Este estudio utiliza una administración dos veces por semana de 84 mg de esketamina intranasal. Resultados similares se observan en el estudio de Daly et al. (2019), en el que se administró 56 mg u 84 mg de esketamina intranasal en combinación con un antidepresivo oral. Después de 16 semanas de tratamiento, se seguía observando una respuesta significativa a este fármaco (Daly et al., 2019).

Por consiguiente, los resultados de estos estudios y los obtenidos en la revisión actual sugieren que las infusiones repetidas producen una respuesta antidepresiva más duradera en comparación con una sola dosis de ketamina o esketamina.

En lo referente a los efectos adversos, no se observan diferencias significativas entre ketamina y esketamina. Los más frecuentes son síntomas disociativos, mareo, dolor de cabeza, náuseas y aumento de la presión arterial. En la revisión de Xu et al. (2016), se observa que ketamina fue generalmente bien tolerada, con efectos secundarios transitorios y de leves a moderados, que se resolvían entre las 2 y 4 horas post-infusión, confirmando los datos obtenidos en la presente revisión. También, en el estudio de Phillips et al. (2019), no se informan de eventos adversos graves tras la administración de ketamina, siendo los más comunes efectos cardiorrespiratorios, disociación, mareos y alteraciones visuales. En la misma línea, el estudio de Popova et al. (2019), observa que la tolerabilidad de la esketamina fue peor que la del placebo, pero sin efectos adversos graves, siendo los más frecuentes disociación, náuseas, vértido, disgeusia y mareos.

Respecto a la función cognitiva, aunque ketamina produce deterioro en la memoria verbal y visual en consumidores crónicos, mantiene la función ejecutiva (Zhang, Tang, Liang, Ungvari y Lin, 2018). Así, en el estudio de Murrough et al. (2015), se indica que este fármaco no muestra efectos neurocognitivos adversos a corto plazo (siete días post-infusión). No obstante, como tratamiento para la depresión mayor, se observa una mejora significativa en la memoria visual, memoria de trabajo simple y memoria de trabajo compleja (Shiroma et al., 2014). Se advierte, además, que pacientes con una velocidad de procesamiento más lenta y menor atención tiene mayores posibilidades de obtener una mayor respuesta antidepresiva (Murrough et al., 2015; Shiroma et al., 2014). También, Chen et al. (2018) investigaron la

función cognitiva antes y después de la infusión de ketamina en tres grupos, 0,5 mg/kg de ketamina, 0,2 mg/kg de ketamina y placebo. Los pacientes que recibieron 0,5 mg/kg de ketamina mostraron una modesta mejora en el control de la atención y la respuesta sostenida, mientras que no se observaron diferencias en la función cognitiva entre los grupos del placebo y el de ketamina de 0,2 mg/kg. Este resultado indica que los efectos de ketamina varían según la dosis administrada (Chen et al., 2018) pero a la dosis más utilizada, que es 0,5 mg/kg, sí que este fármaco parece favorecer ciertos aspectos cognitivos. Sin embargo, se necesitan más estudios con pruebas cognitivas para evaluar los riesgos y beneficios a largo plazo de las nuevas estrategias de tratamiento dirigidas al receptor NMDA, como es el caso de ketamina y esketamina.

Por consiguiente, la eficacia y seguridad a corto plazo de este fármaco está demostrada salvo excepciones. Este hecho se constata con la aprobación del uso aunque restringido de esketamina en Estados Unidos para pacientes con depresión mayor resistente. No obstante, a pesar de los estudios realizados sigue sin conocerse con exactitud la eficacia y seguridad de este tipo de fármaco a largo plazo.

Otro aspecto estudiado tras el tratamiento con ketamina y esketamina es su efecto sobre la ideación suicida. En esta línea, y a pesar de los pocos estudios que se han podido incluir para abordar esta cuestión, podemos decir que tanto ketamina como esketamina producen una reducción significativa de la ideación suicida. La mayoría de estudios incluidos en esta revisión emplean una dosis única de 0,5 mg/kg de ketamina, a excepción del estudio de Canuso et al. (2018), que utiliza esketamina.

En un metaanálisis publicado en 2018, se evalúa la eficacia de una sola dosis de ketamina en los pacientes de 10 ensayos, obteniendo un tasa de reducción de la ideación

suicida del 55% a las 24 horas (Wilkinson et al., 2018), lo que sostiene nuestro hallazgos. También, otro estudio que utiliza seis infusiones de ketamina de 0,5 mg/kg y 0,75 mg/kg, obtuvo una tasa de reducción del 50% (Ionescu et al., 2016). Además, se observa una mejora significativa y rápida en los síntomas relacionados de ansiedad y desesperanza (DiazGranados et al., 2010).

En cuanto a la duración de este efecto, se observa un mantenimiento de la reducción de los pensamientos suicidas mediante dosificación repetida. Así, Price et al. (2009) afirman que una sola dosis de ketamina evidencia efectos rápidos en la cognición suicida en la depresión mayor resistente, no obstante, se requieren infusiones repetidas para mantener las mejoras en la suicidabilidad (Price et al., 2009).

A pesar de los resultados obtenidos, se requiere de mayor investigación antes de que ketamina pueda utilizarse en contextos clínicos para el tratamiento de pacientes con riesgo de suicidio, ya que existe la posibilidad de recaídas o efectos negativos a largo plazo. Además, todavía no se ha demostrado si este fármaco reduce el riesgo de comportamiento suicida y, no solo de ideación suicida (Wilkinson et al., 2018).

En cuanto a las limitaciones que presentan los estudios analizados, observamos que 16 estudios, presentan la limitación de incluir una muestra pequeña. Este hecho reduce las interpretaciones que puedan hacerse y la posibilidad de generalizar los resultados del estudio. Por lo que, estos resultados deberían ser confirmados por ensayos que incluyan un mayor número de pacientes para que sea posible generalizar los hallazgos a todos los pacientes con trastorno depresivo mayor. En segundo lugar, ocho estudios muestran la limitación de un enmascaramiento poco eficiente, que puede sesgar los resultados. La dificultad para cegar la ketamina se debe a que incluso a dosis bajas, la experiencia subjetiva de este fármaco se



distingue fácilmente del placebo, debido al rápido efecto psicomimético, el efecto cardiovascular y el sabor amargo que presenta (Domany et al., 2019; Lai et al., 2014). Las investigaciones futuras deberían centrar su interés en minimizar este potencial riesgo de ceguera, enmascarando a los sujetos en cuanto al momento y dosis de la administración del fármaco, o utilizando un placebo con efectos secundarios cognitivos y conductuales parecidos a los de ketamina (Lenze et al., 2016). Por último, seis estudios muestran la limitación de la continuación de la medicación concomitante. Así, las respuestas observadas de ketamina, podrían haber sido el resultado de un efecto combinado entre este fármaco y el medicamento existente, o de un efecto modulador, y dar lugar a una mayor heterogeneidad de la respuesta no relacionada con el tratamiento del estudio (Chen et al., 2018; Lenze et al., 2016).

En resumen, el interés por ketamina como tratamiento antidepresivo novedoso se ha mantenido desde los primeros ensayos hasta los más recientes avalado por la eficacia demostrada sobre la sintomatología depresiva y la ideación suicida. Sin embargo, son necesarios estudios más amplios y aleatorios para abordar cuestiones que siguen sin resolver en cuanto a este fármaco, como los regímenes de dosificación óptimos, selección de los pacientes, duración del tratamiento y efectividad y seguridad a largo plazo. Así, se requieren investigaciones futuras que sean capaces de dar respuestas a estos aspectos sin resolver.

## **7. Conclusiones**

Nuestra investigación ha conseguido dar respuesta a los objetivos inicialmente planteados, pudiendo servir de apoyo a investigaciones futuras que planteen cuestiones relacionadas.

Así, se concluye que el tratamiento con ketamina y esketamina presenta eficacia antidepresiva considerable en pacientes con depresión mayor y depresión mayor resistente,

provocando una reducción significativa de la sintomatología depresiva. Este efecto es sostenido a lo largo de varias semanas mediante administración repetida, e incluso con disminución en la frecuencia de la administración, presentando efectos adversos leves y transitorios, como dolor de cabeza, síntomas disociativos y aumento de la presión arterial, entre otros.

Por último, se confirma que ketamina y esketamina presentan también eficacia sobre la ideación suicida, siendo capaces de reducirla significativamente hasta niveles mínimos, y manteniendo esta efecto antisuicida durante varias semanas.

En definitiva, consideramos que el interés por ketamina, que comenzó aproximadamente hace 20 años, y por su enantiómero esketamina, debe seguir y seguirá creciendo, ya que supone una alternativa efectiva y rápida para facilitar el curso de la depresión mayor que padecen una cantidad considerable de personas, y que tan incapacitante resulta.

### **Referencias bibliográficas**

- aan het Rot, M., Collins, K. A., Murrough, J. W., Perez, A. M., Reich, D. L., Charney, D. S., & Mathew, S. J. (2010). Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biological psychiatry*, 67(2), 139-145.
- American Psychiatric Association. (2013). *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5*. Médica Panamericana.
- Ballard, E. D., Lally, N., Nugent, A. C., Furey, M. L., Luckenbaugh, D. A., & Zarate, C. A. (2015). Neural correlates of suicidal ideation and its reduction in depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(1).

- Berman, R. M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D. A., Heninger, G. R., Charney, D. S., & Krystal, J. H. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological psychiatry*, 47(4), 351-354.
- Borrega, L., Saumell, M., Isasti, A., Aretxabala, X., Gonzalez-Burguera, I., de Jesús, M. L., ... & Barrondo, S. (2019). Ketaminaren eragin antidepresiboak. Ekintza mekanismo berriak farmako antidepresiboen bilaketarako. *Ekaia. EHUko Zientzia eta Teknologia aldizkaria*, (35).
- Caballo, V. E., Salazar, I. C., & Carrobbles, J. A. I. (2014). *Manual de psicopatología y trastornos psicológicos*. Pirámide.
- Canuso, C. M., Singh, J. B., Fedgchin, M., Alphs, L., Lane, R., Lim, P., ... & Drevets, W. C. (2018). Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *American journal of psychiatry*, 175(7), 620-630.
- Chen, M. H., Li, C. T., Lin, W. C., Hong, C. J., Tu, P. C., Bai, Y. M., ... & Su, T. P. (2018). Rapid inflammation modulation and antidepressant efficacy of a low-dose ketamine infusion in treatment-resistant depression: A randomized, double-blind control study. *Psychiatry research*, 269, 207-211.
- Chen, M. H., Lin, W. C., Wu, H. J., Cheng, C. M., Li, C. T., Hong, C. J., ... & Su, T. P. (2019). Antisuicidal effect, BDNF Val66Met polymorphism, and low-dose ketamine infusion: reanalysis of adjunctive ketamine study of Taiwanese patients with treatment-resistant depression (AKSTP-TRD). *Journal of affective disorders*, 251, 162-169.

- Daly, E. J., Singh, J. B., Fedgchin, M., Cooper, K., Lim, P., Shelton, R. C., ... & Drevets, W. C. (2018). Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*, 75(2), 139-148.
- Daly, E. J., Trivedi, M. H., Janik, A., Li, H., Zhang, Y., Li, X., ... & Thase, M. E. (2019). Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*, 76(9), 893-903.
- DiazGranados, N., Ibrahim, L., Brutsche, N., Ameli, R., Henter, I. D., Luckenbaugh, D. A., ... & Zarate Jr, C. A. (2010). Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an NMDA antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(12), 1605.
- Domany, Y., Bleich-Cohen, M., Tarrasch, R., Meidan, R., Litvak-Lazar, O., Stoppleman, N., ... & Sharon, H. (2019). Repeated oral ketamine for out-patient treatment of resistant depression: randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *The British Journal of Psychiatry*, 214(1), 20-26.
- Duman, R. S., Aghajanian, G. K., Sanacora, G., & Krystal, J. H. (2016). Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nature medicine*, 22(3), 238-249.
- Esteso, C. G., Bravo, L. O., & Gutiérrez, J. L. A. (2004). Fármacos antidepresivos y antimaníacos. En Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica* (pp. 305-320).
- Fava, M. (2003). Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological psychiatry* 53, 649-659.

- Fava, M., Freeman, M. P., Flynn, M., Judge, H., Hoepfner, B. B., Cusin, C., ... & Murrough, J. (2018). Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). *Molecular psychiatry*, 1-12.
- Frank, E., Prien, R.F., Jarrett, R.B., Keller, M.B., Kupfer, D.J., Lavori, P.W., Rush, A.J., and Weissman, M.M. (1991). Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Archives of general psychiatry* 48, 851-855.
- [GBD Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators \(2018\). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. \*The Lancet\*, 392:1789-1858.](#)
- González-Pinto, A. (2020). Esketamina intranasal: un nuevo abordaje para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento. *Psiquiatría Biológica*.
- Han, Y., Chen, J., Zou, D., Zheng, P., Li, Q., Wang, H., ... & Xie, P. (2016). Efficacy of ketamine in the rapid treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12, 2859.
- Hawton, K., i Comabella, C. C., Haw, C., & Saunders, K. (2013). Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. *Journal of affective disorders*, 147(1-3), 17-28.
- Ibrahim, L., DiazGranados, N., Franco-Chaves, J., Brutsche, N., Henter, I. D., Kronstein, P., ... & Zarate, C. A. (2012). Course of improvement in depressive symptoms to a

- single intravenous infusion of ketamine vs add-on riluzole: results from a 4-week, double-blind, placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology*, 37(6), 1526-1533.
- Ionescu, D. F., Bentley, K. H., Eikermann, M., Taylor, N., Akeju, O., Swee, M. B., ... & Alpert, J. E. (2019). Repeat-dose ketamine augmentation for treatment-resistant depression with chronic suicidal ideation: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Journal of affective disorders*, 243, 516-524.
- Ionescu, D. F., Swee, M. B., Pavone, K. J., Taylor, N., Akeju, O., Baer, L., ... & Brown, E. N. (2016). Rapid and sustained reductions in current suicidal ideation following repeated doses of intravenous ketamine. *J Clin Psychiatry*, 77(6), e719-e725.
- Kaplan, H., Sadock, B., (2015) *Sinopsis de Psiquiatría*. Editorial Wolters Kluwer. 11<sup>a</sup> edición. Cap. 8: 763-842.
- Lai, R., Katalinic, N., Glue, P., Somogyi, A. A., Mitchell, P. B., Leyden, J., ... & Loo, C. K. (2014). Pilot dose–response trial of iv ketamine in treatment-resistant depression. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 15(7), 579-584.
- Lapidus, K. A., Levitch, C. F., Perez, A. M., Brallier, J. W., Parides, M. K., Soleimani, L., ... & Murrough, J. W. (2014). A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biological psychiatry*, 76(12), 970-976.
- Lara, D. R., Bisol, L. W., & Munari, L. R. (2013). Antidepressant, mood stabilizing and procognitive effects of very low dose sublingual ketamine in refractory unipolar and bipolar depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(9), 2111-2117.
- Lenze, E. J., Farber, N. B., Kharasch, E., Schweiger, J., Yingling, M., Olney, J., & Newcomer, J. W. (2016). Ninety-six hour ketamine infusion with co-administered clonidine for

- treatment-resistant depression: a pilot randomised controlled trial. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 17(3), 230-238.
- Lépine, J. P., & Briley, M. (2011). The increasing burden of depression. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 7(Suppl 1), 3.
- Mathers, C. D., & Loncar, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *Plos med*, 3(11), e442.
- Mathew, S. J., Murrough, J. W., aan het Rot, M., Collins, K. A., Reich, D. L., & Charney, D. S. (2010). Riluzole for relapse prevention following intravenous ketamine in treatment-resistant depression: a pilot randomized, placebo-controlled continuation trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13(1), 71-82.
- Molero, P., Ramos-Quiroga, J. A., Martin-Santos, R., Calvo-Sánchez, E., Gutiérrez-Rojas, L., & Meana, J. J. (2018). Antidepressant efficacy and tolerability of ketamine and esketamine: a critical review. *CNS drugs*, 32(5), 411-420.
- Montes, C. (2004). La depresión y su etiología: Una patología compleja. *Academia Biomédica Digital*, ISSN-e.
- Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V., & Ustun, B. (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *The Lancet*, 370(9590), 851-858.
- Murray, C. J., & Lopez, A. D. (1996). Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science*, 274(5288), 740-743.
- Murrough, J. W., Burdick, K. E., Levitch, C. F., Perez, A. M., Brallier, J. W., Chang, L. C., ... & Iosifescu, D. V. (2015). Neurocognitive effects of ketamine and association with

- antidepressant response in individuals with treatment-resistant depression: a randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology*, 40(5), 1084-1090.
- Murrough, J. W., Iosifescu, D. V., Chang, L. C., Al Jurdi, R. K., Green, C. E., Perez, A. M., ... & Charney, D. S. (2013). Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 170(10), 1134-1142.
- Murrough, J. W., Perez, A. M., Pillemer, S., Stern, J., Parides, M. K., aan het Rot, M., ... & Iosifescu, D. V. (2013). Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression. *Biological psychiatry*, 74(4), 250-256.
- Murrough, J. W., Soleimani, L., DeWilde, K. E., Collins, K. A., Lapidus, K. A., Iacoviello, B. M., ... & Price, R. B. (2015). Ketamine for rapid reduction of suicidal ideation: a randomized controlled trial. *Psychological medicine*, 45(16), 3571-3580.
- Na, K. S., & Kim, Y. K. (2020). Increased use of ketamine for the treatment of depression: Benefits and concerns. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 110060.
- National Institute for Clinical Excellence (2004) Depression: management of depression in primary and secondary care (National Clinical Practice Guideline No 23). NICE, London.
- Organización Mundial de la Salud (2000). *Guía de bolsillo de la clasificación CIE-10. Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento con glosario y criterios diagnósticos de investigación*. Madrid: Médica Panamericana (orig. 1993).



- Pai, A., & Heining, M. (2007). Ketamine. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 7(2), 59-63.
- Perez-Caballero, L., Torres-Sanchez, S., Romero-López-Alberca, C., González-Saiz, F., Mico, J. A., & Berrocso, E. (2019). Monoaminergic system and depression. *Cell and tissue research*, 1-7.
- Pérez-Esparza, R., Kobayashi-Romero, L. F., García-Mendoza, A. M., Lamas-Aguilar, R. M., Vargas-Sosa, M., Encarnación-Martínez, M., ... & Fonseca-Perezamador, A. (2020). Ketamina, un nuevo agente terapéutico para la depresión. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 63(1), 6-13.
- Phelps, L. E., Brutsche, N., Moral, J. R., Luckenbaugh, D. A., Manji, H. K., & Zarate Jr, C. A. (2009). Family history of alcohol dependence and initial antidepressant response to an N-methyl-D-aspartate antagonist. *Biological psychiatry*, 65(2), 181-184.
- Phillips, J. L., Norris, S., Talbot, J., Birmingham, M., Hatchard, T., Ortiz, A., ... & Blier, P. (2019). Single, repeated, and maintenance ketamine infusions for treatment-resistant depression: a randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 176(5), 401-409.
- Popova, V., Daly, E. J., Trivedi, M., Cooper, K., Lane, R., Lim, P., ... & Molero, P. (2019). Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: a randomized double-blind active-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 176(6), 428-438.
- Posternak, M.A., and Zimmerman, M. (2005). Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry* 66, 148-158.

- Price, R. B., Iosifescu, D. V., Murrough, J. W., Chang, L. C., Al Jurdi, R. K., Iqbal, S. Z., ... & Mathew, S. J. (2014). Effects of ketamine on explicit and implicit suicidal cognition: A randomized controlled trial in treatment-resistant depression. *Depression and anxiety*, 31(4), 335-343.
- Price, R. B., Nock, M. K., Charney, D. S., & Mathew, S. J. (2009). Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression. *Biological psychiatry*, 66(5), 522-526.
- Ruiz, J. S., & González, D. S. (2009). La depresión refractaria. *Mente y cerebro*, (39), 24-29.
- Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Stewart, J.W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M.E., Lavori, P.W., Lebowitz, B.D., *et al.* (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *The American journal of psychiatry* 163, 1905-1917.
- Segmiller, F., Rüther, T., Linhardt, A., Padberg, F., Berger, M., Pogarell, O., ... & Schüle, C. (2013). Repeated S-ketamine infusions in therapy resistant depression: a case series. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 53(9), 996-998.
- Shiroma, P. R., Albott, C. S., Johns, B., Thuras, P., Wels, J., & Lim, K. O. (2014). Neurocognitive performance and serial intravenous subanesthetic ketamine in treatment-resistant depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(11), 1805-1813.
- Singh, J. B., Fedgchin, M., Daly, E. J., De Boer, P., Cooper, K., Lim, P., ... & Kurian, B. (2016). A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression. *American Journal of Psychiatry*, 173(8), 816-826.

- Singh, J. B., Fedgchin, M., Daly, E., Xi, L., Melman, C., De Bruecker, G., ... & Drevets, W. C. (2016). Intravenous esketamine in adult treatment-resistant depression: a double-blind, double-randomization, placebo-controlled study. *Biological psychiatry*, 80(6), 424-431.
- Thase, M. E., Entsuah, A. R., & Rudolph, R. L. (2001). Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *The British journal of psychiatry*, 178(3), 234-241.
- U. S. Food & Drug Administration, 2019. FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression; available only at a certified doctor's office or clinic.
- Wilkinson, S. T., Ballard, E. D., Bloch, M. H., Mathew, S. J., Murrough, J. W., Feder, A., ... & Sanacora, G. (2018). The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *American journal of psychiatry*, 175(2), 150-158.
- World Health Organization. (2017). *Depression and other common mental disorders: global health estimates* (No. WHO/MSD/MER/2017.2). World Health Organization.
- Xu, Y., Hackett, M., Carter, G., Loo, C., Gálvez, V., Glozier, N., ... & Mitchell, P. B. (2016). Effects of low-dose and very low-dose ketamine among patients with major depression: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(4).
- Zarate, C. A., Singh, J. B., Carlson, P. J., Brutsche, N. E., Ameli, R., Luckenbaugh, D. A., ... & Manji, H. K. (2006). A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of general psychiatry*, 63(8), 856-864.

Zhang, C., Tang, W. K., Liang, H. J., Ungvari, G. S., & Lin, S. K. (2018). Other drug use does not impact cognitive impairments in chronic ketamine users. *Drug and alcohol dependence, 186*, 1-8.

## **Anexos**

**Anexo I. Principales características de los artículos incluidos para dar respuesta al objetivo 1.**

**Anexo I.** Principales características de los artículos incluidos para dar respuesta al objetivo 1.

Autor/ Año	Diseño de estudio	Características de la población			Tratamiento farmacológico	Ketamina/ Esketamina (dosis y vía de admón.)	Pauta de tratamiento	Instrumento de medida de la eficacia	Seguimiento	Efectos adversos observados	
		N	Edad	Sexo							
Domany et al. (2019)	Aleatorio, doble ciego, con grupo control, de prueba de concepto.	41	18-75	Hombres y mujeres	MDD, TRD.	Continuación de medicación concomitante.	Ketamina (1 mg/kg, v.o.)	Autoingestión 3 veces/semana durante 21 días.	MADRS	Una semana.	Elevación de la presión arterial sistólica, euforia, mareos, somnolencia.
Ionescu et al. (2019)	Aleatorio, doble ciego, con grupo control.	26	18-65	Hombres y mujeres	MDD, TRD.	Continuación de medicación concomitante.	Ketamina (0.5 mg/kg, i.v.)	Seis infusiones 2 veces/semana.	HDRS	Tres meses.	Inestabilidad hemodinámica, disociación grave, empeoramiento de la depresión o ansiedad.
Canuso et al. (2018)	Aleatorio, doble ciego, con grupo control, multicéntrico, de prueba de concepto.	68	19-64	Hombres y mujeres	MDD.	Sertralina (o continuación del mismo si ya se tomaba).	Esketamina (84 mg, intranasal)	Auto-admón. 2 veces/semana durante cuatro semanas.	MADRS	Ocho semanas.	Náuseas, mareos, disociación, sabor desagradable, dolor de cabeza.
Chen et al. (2018)	Aleatorio, doble ciego, con grupo control.	71	32-60	Hombres y mujeres	MDD, TRD.	Continuación de medicación concomitante.	Ketamina (0.5 mg/kg o 0.2 mg/kg, i.v.)	Dosis única.	MADRS	Dos semanas.	–
Daly et al. (2018)	Doble aleatorizado, doble ciego, con grupo control, multicéntrico, de inicio retardado.	67	20-64	Hombres y mujeres	MDD, TRD.	Continuación de medicación concomitante.	Esketamina (28 mg, 56 mg u 84 mg, intranasal)	Auto-admón. 2 veces/semana durante dos semanas.	MADRS	Ocho semanas.	Síncope, dolor de cabeza, síndrome disociativo, mareo, náuseas, disgeusia, sedación, elevación transitoria de la presión arterial y la frecuencia cardíaca.
Fava et al. (2018)	Aleatorio, doble ciego, con grupo control.	99	18-70	Hombres y mujeres	MDD, TRD.	Continuación de medicación concomitante o psicoterapia en curso.	Ketamina (0.1 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.5 mg/kg o 1 mg/kg, i.v.)	Dosis única.	HDRS	30 días.	Dolor de cabeza, náuseas, vómitos, depresión.
Lenze et al. (2016)	Piloto, aleatorio, con grupo control.	20	28-60	Hombres y mujeres	MDD, TRD.	Clonidina. Se permitía el uso continuado de ISRS y ISRN.	Ketamina (0.6 mg/kg/hora (96 horas) o 0.5 mg/kg/hora (40 minutos), v.o.)	96h. de ketamina o 95h. y 20 min. de solución salina, y 40 min. de ketamina.	MADRS	Ocho semanas.	Distorsiones visuales, alucinaciones, pensamientos inusuales, delirios, menor concentración y memoria, inquietud, ansiedad, insomnio, dolor de cabeza, mareos, sedación, nistagmo.
Singh et al. (2016)	Aleatorio, doble ciego, con grupo control, multicéntrico.	68	28-57	Hombres y mujeres	MDD, TRD.	Continuación de medicación concomitante.	Ketamina (0.5 mg/kg, i.v.)	Admón. 2 ó 3 veces/semana durante cuatro semanas.	MADRS	Tres semanas.	Dolor de cabeza, ansiedad, disociación, náuseas, mareos.
Singh et al. (2016)	Doble aleatorizado, doble ciego, con grupo control, multicéntrico.	30	30-58	Hombres y mujeres	MDD, TRD.	Ninguno.	Esketamina (0.2 mg/kg o 0.4 mg/kg, i.v.)	Dosis única.	MADRS	Dos semanas.	Dependientes de la dosis (mayores en el grupo de 0.4 mg/kg): náuseas, dolor de cabeza, disociación.



**Anexo II. Principales características de los artículos incluidos para dar respuesta al objetivo 2.**

**Anexo II.** Principales características de los artículos incluidos para dar respuesta al objetivo 2.

Autor/año	Diseño de estudio	Características de la población			Tratamiento farmacológico	Ketamina/ Esketamina (dosis y vía de admón.)	Pauta de tratamiento	Instrumento de medida de la eficacia	Seguimiento	Efectos adversos observados
		N	Edad	Sexo	Diagnóstico					
Chen et al. (2019)	Aleatorio, con grupo control con placebo.	71	32-60	Hombres y mujeres	TRD.	Continuación de medicación concomitante.	Dosis única.	Ítem de suicidio de HDRS; ítem de suicidio de MADRS	Dos semanas.	–
Ballard et al. (2015)	Sin grupo control.	20	34-60	Hombres y mujeres	MDD, TRD.	Sin medicación al menos dos semanas antes del estudio.	Dosis única.	Ítem de suicidio de HDRS, ítem de suicidio de MADRS y cinco primeros ítems de SSI.	–	–
Murrough et al. (2015)	Aleatorio, doble ciego, con grupo control con placebo.	24	28-60	Hombres y mujeres	MDD, trastorno bipolar, TEPT.	Continuación de medicación concomitante.	Dosis única.	BSI	Cinco semanas.	Dolor de cabeza, mareos, ansiedad, mala concentración, mala coordinación, inquietud, disociación transitoria.
Price et al. (2014)	Aleatorio, doble ciego, con grupo control con placebo.	57	32-60	Hombres y mujeres	MDD, TRD.	Sin medicación una semana o más antes del estudio.	Dosis única.	Índice compuesto de ideación suicida explícita (BSS, ítem de suicidio de MADRS, ítem de suicidio de QIDS-SR) y el IAT para la ideación suicida implícita.	–	Euforia transitoria, efectos disociativos.
DiazGranados et al. (2010)	Abierto.	33	31-63	Hombres y mujeres	MDD, TRD.	Sin medicación dos semanas previas al estudio.	Dosis única.	SSI	–	Leves alteraciones perceptivas.
Price et al. (2009)	Sin grupo control.	26	36-66	Hombres y mujeres	MDD, TRD.	Sin medicación dos semanas o más antes del estudio.	Dosis única.	Ítem de suicidio de MADRS	–	–

MDD: Mayor Depressive Disorder; TRD: Treatment-Resistant Depression; TEPT: Trastorno de Estrés Post-traumático; MDRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; SSI: Scale for Suicide Ideation; BSI: Beck's Suicide Ideation Scale; QIDS-SR: Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report; IAT: Implicit Association Test.

Tabla de elaboración propia.